

Maisons-Alfort, le 26 septembre 2001

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Réf. : 2001-SA-0041

Avis
de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
sur un dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des
coccidiostatiques à base de robénidine pour les poulets, dindons et
lapins à l'engraissement

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 6 février 2001 d'une demande d'avis sur le dossier de réévaluation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de robénidine pour les poulets, dindons et lapins à l'engraissement 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 » le 18 septembre 2001, l'Afssa a rendu l'avis suivant :

Section I : Résumé des données du dossier

Considérant que le produit est une préparation contenant de la robénidine qui est du chlorhydrate de 1,3-bis [(4-chlorobenzylidène)amino]-guanidine produit par synthèse chimique ;

Considérant que la robénidine est actuellement autorisée au niveau européen dans les aliments composés destinés aux poulets et dindons à l'engraissement à une concentration comprise entre 30 et 36 mg par kilogramme d'aliment, aux lapins reproducteurs et à l'engraissement à une concentration comprise entre 50 et 66 mg par kilogramme d'aliment, avec un temps de retrait de 5 jours ;

Considérant que la demande de ré-évaluation ne concerne pas les lapins reproducteurs, le produit étant autorisé dans cette espèce pour ce type d'animaux par le règlement 2430/1999 jusqu'au 30 septembre 2009 ;

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

Considérant que la robénidine est globalement bien définie mais que toutefois certaines insuffisances sur l'identité, la spécification de la substance active, la stabilité du produit et les méthodes de contrôle ont été relevées ;

23, avenue du
Général de Gaulle
BP 19, 94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 00
Fax 01 49 77 90 05
www.afssa.fr

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

Chez le poulet

Considérant que les essais en batteries présentés dans le dossier original reflètent une efficacité totale de la robénidine mais que des études plus récentes indiquent qu'elle n'est que partielle, l'intérêt de l'utilisation du produit ne subsistant que dans l'amélioration des performances par rapport à des poulets infectés ne recevant pas d'anticoccidien ;

Considérant que les essais en parquets présentés dans le dossier original ainsi que l'étude plus récente ont montré l'efficacité du produit sur *Eimeria maxima*, *E. tenella* et *E. acervulina* ;

Considérant que les essais réalisés en conditions de terrain ont montré que les performances des poulets étaient comparables à celles obtenues avec des anticoccidiens actuellement autorisés, servant de référence dans ces études ;

Chez le dindon

Considérant que le phénomène de résistance des coccidies du dindon à la robénidine n'est pas abordé ;

Considérant que dans les études en batteries menées récemment, les isolats de coccidies sont d'origine américaine et que les études réalisées en parquets avec des isolats européens suggèrent une moins bonne efficacité du produit par rapport aux données originales obtenues sur des isolats américains et anglais ;

Chez le lapin

Considérant l'insuffisance d'informations sur les données relatives à l'efficacité actuelle du produit sur les coccidies du lapin ;

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

Etudes sur les espèces cibles

Considérant que les essais de tolérance, bien qu'anciens, ont été réalisés dans des conditions expérimentales rigoureuses avec, entre autres, des témoins négatifs, un nombre d'animaux suffisant, une interprétation statistique correcte des résultats ;

Considérant que la toxicité aiguë de la robénidine est faible, la DL 50 orale étant pour le poulet supérieure à 100 fois la concentration recommandée et pour le lapin supérieure à 200 fois cette dose ;

Considérant que les essais de toxicité chronique montrent qu'aucun effet négatif n'est observé à plus de six fois la concentration recommandée chez le poulet et à plus de huit fois cette concentration chez le lapin ;

Etudes microbiologiques

Considérant que la robénidine n'est pas utilisée en médecine humaine ou en thérapeutique vétérinaire, que la formule chimique ne présente aucune similitude avec celle des autres molécules antibiotiques actuellement utilisées ;

Considérant que la robénidine possède une activité antibactérienne dirigée sélectivement vers les bactéries Gram-positives ;

Considérant l'absence d'autres données microbiologiques concernant la possibilité de résistance croisée aux antibiotiques thérapeutiques, l'excrétion digestive de micro-organismes pathogènes et la résistance bactérienne au produit lui-même ;

Etude du métabolisme et des résidus

Considérant qu'aucune donnée de métabolisme n'est fournie pour le dindon dans le dossier ;

Considérant l'insuffisance des études de métabolisme et d'analyse des résidus chez le poulet, en particulier l'absence d'expérimentation menée dans des conditions d'administration répétée de robénidine marquée qui seule permet de savoir s'il existe une bioaccumulation tissulaire de métabolites et de suivre la cinétique résiduelle lors de la cessation de l'administration du produit ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

Considérant que les études ont montré que la robénidine est une substance non génotoxique et non tératogène ;

Considérant cependant que les études de tolérance par administrations répétées sont pauvrement documentées, que l'étude de toxicité chronique 2 ans chez le rat a été interrompue après 84 semaines et ne peut donc être prise en considération ;

Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain

Considérant que les conditions dans lesquelles ont été menées les études de toxicité chronique chez le rat et le chien rendent hasardeuse la détermination d'une dose sans effet et donc d'une dose journalière admissible pour l'homme ;

Considérant que l'absence de données complètes sur les résidus de robénidine, en particulier chez le dindon et dans une moindre mesure chez le poulet et le lapin, ne permet pas de calculer l'exposition du consommateur humain ;

Considérant que de ce fait le risque encouru pour le consommateur ne peut être évalué ;

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

Considérant que les éléments toxicologiques fournis par le dossier ne permettent pas d'apprécier la sécurité pour le manipulateur ;

Impact environnemental

Considérant que l'additif est partiellement métabolisé par l'animal en produits dont l'activité biologique est moindre mais dont la toxicité n'est pas caractérisée, de sorte que le résidu majeur est la molécule avec ses métabolites ;

Considérant que l'additif n'est pas de nature physiologique/naturelle, qu'il n'est pas destiné aux animaux de compagnie ou à l'aquaculture ;

Considérant que la PEC (Concentration Environnementale Prévisible) étant supérieure à 100 µg/kg dans le lisier, supérieure à 10 µg/kg dans les sols et que les PEC eaux courantes et eaux profondes ne peuvent pas être calculées, une évaluation de phase II est nécessaire ;

Considérant que les résultats de l'évaluation de phase IIA montrent que le log P (P : coefficient de partage octanol/eau) est élevé mais le produit étant métabolisé rapidement chez l'animal, le risque de bioaccumulation est faible ;

Considérant que le produit est très toxique pour les organismes aquatiques,

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que :

- les éléments scientifiques fournis par le dossier de réévaluation de l'additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de robénidine pour les poulets, dindons, lapins à l'engraissement ne permettent pas de répondre aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices ;

- les points suivants doivent être complétés :

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

1. Identité de l'additif

- Doser le mercure dans l'additif avec une limite de détection inférieure à 0,1 mg/kg,
- Doser le cadmium.

2. Spécification de la substance active

- Indiquer que le surdosage en robénidine est de l'ordre de 10 % lors de la fabrication du produit.

3. Stabilité

- Réaliser une étude de stabilité lors de la fabrication des aliments pour les lapins et au cours du stockage d'aliments pour les poulets ou dindons.

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

Chez le poulet

- Compléter les études en batteries et en parquets par l'évaluation de l'efficacité du produit sur des isolats récents d'*E. brunetti* et *E. necatrix*.

Chez le dindon

- Compléter le dossier par des études en batteries et/ou en parquets avec des isolats récents européens de coccidies.

Chez le lapin

- Préciser l'origine des isolats de coccidies servant aux infections expérimentales,
- Evaluer la proportion de populations résistantes à la robénidine chez les lapins ou à défaut, vérifier que des isolats actuels sont toujours sensibles,
- Evaluer l'efficacité du produit vis-à-vis d'*E. piriformis*.

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

Etudes microbiologiques

- Rechercher l'induction potentielle des résistances croisées avec les antibiotiques d'usage thérapeutique,
- Etudier l'effet de l'additif sur la dissémination ou l'excrétion de micro-organismes pathogènes,
- Evaluer la proportion de bactéries résistantes à l'additif au niveau du terrain.

Etude du métabolisme et des résidus

- Réaliser chez la dinde une étude complète de métabolisme,
- Réaliser chez le poulet une étude cinétique des résidus après administration réitérée de robénidine marquée.

Etudes sur les espèces cibles

- Refaire une étude de toxicité chronique 2 ans chez le rat,
- Fournir le résultat du test de sensibilisation cutanée selon Magnuson et Kligmann,
- Donner des informations toxicologiques sur le métabolite CL 84.836.

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

- Réaliser des tests d'irritation primaire cutanée et oculaire.

Impact environnemental

- Calculer les PEC sol, PEC eaux courantes, eaux profondes en fonction des valeurs du Koc et des temps de dégradation,
- Evaluer les risques pour les organismes aquatiques en fonction des données les plus récentes.

Martin HIRSCH