

Maisons-Alfort, le 26 septembre 2001

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

Réf. : 2001-SA-0043

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 d'halofuginone pour les poulets à
l'engraissement et les dindons

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 d'halofuginone pour les poulets à l'engraissement et les dindons 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 l'halofuginone qui est du bromhydrate de quinazolinone obtenu par synthèse chimique ;

Considérant que l'halofuginone est actuellement autorisée par la directive 70/524/CEE dans les aliments composés pour poulets à l'engraissement, les dindons, les poulettes destinées à la ponte, à une concentration comprise entre 2 et 3 mg par kilogramme d'aliment et que l'administration est interdite 5 jours au moins avant abattage pour les deux premières espèces ;

Considérant que la demande de ré-évaluation ne concerne pas l'emploi pour les poulettes destinées à la ponte, autorisé 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 l'halofuginone est globalement bien définie au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques mais que certaines insuffisances concernant notamment la stabilité de l'additif ont été relevées ;

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

Considérant que des études récentes ont été apportées au dossier original et qu'elles ont montré le maintien de l'efficacité du produit ;

Considérant que les études en batteries portant sur la sensibilité des isolats actuels au produit ont révélé que l'efficacité n'était pas totale, mais que le bénéfice apporté aux performances zootechniques par rapport à des oiseaux non supplémentés était significatif ;

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

Etudes sur les espèces cibles

Considérant que la marge de sécurité de l'halofuginone est de 4 et 3 fois la dose recommandée chez respectivement le poulet et le dindon et que la sécurité de l'halofuginone chez les espèces cibles visées peut donc être considérée comme satisfaisante ;

Etudes microbiologiques

Considérant que l'halofuginone possède une activité antibactérienne réduite et limitée à certaines espèces ou souches bactériennes Gram+, susceptibles d'être présentes dans la microflore digestive ;

Considérant qu'elle n'est pas utilisée en médecine humaine ou en thérapeutique vétérinaire et que sa formule chimique ne présente aucune similitude avec celle des autres molécules antibiotiques actuellement utilisées en thérapeutiques humaine et animale ;

Considérant que l'étude plus ancienne concernant son effet sur l'excrétion salmonellique chez le poulet montre qu'à la dose préconisée de 3 mg par kilogramme d'aliment, une tendance passagère à augmenter l'excrétion est possible, que cet effet est nettement confirmé lorsque la supplémentation passe à 6 mg par kilogramme d'aliment et que cette tendance impose donc un strict respect de la dose maximale dans l'aliment destiné aux poulets ;

Etude du métabolisme et des résidus

Considérant que les données fournies dans le dossier montrent que l'halofuginone est largement métabolisée chez le poulet et chez la dinde ;

Considérant que l'analyse des résidus indique que le foie est le tissu cible et que l'halofuginone est le résidu majoritairement présent pour des temps de retrait d'un jour, mais que ce n'est pas le cas pour des temps de retrait plus long et qu'il est, de ce fait, contestable de considérer le composé parental comme résidu marqueur ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

Considérant que l'halofuginone est toxique chez la souris et le rat mais non mutagène, non clastogène, non cancérigène, non tératogène ;

Considérant qu'il est possible de fixer pour ce produit, sur la base des données de l'étude multi-génération chez la souris et de tératogénèse chez le lapin, une dose sans effet de 0,03 mg/kg/j et qu'un facteur de sécurité de 100 est justifié pour calculer la dose journalière admissible (DJA) pour l'Homme qui peut ainsi être établie à 0,018 mg/j ;

Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain

Considérant qu'après un temps de retrait de 24 h, l'halofuginone constitue le résidu tissulaire majeur et, prenant en compte à titre conservatoire la totalité des résidus en leur attribuant une toxicité égale à celle de la molécule d'origine, le calcul de l'exposition du consommateur conduit à des valeurs de 0,043 mg/j et 0,018 mg/j pour ce qui concerne les consommations de poulet et de dinde respectivement, valeurs supérieures et égales à la DJA ;

Considérant qu'aucune donnée ne permet d'établir la similitude éventuelle des voies métaboliques de l'halofuginone chez le poulet et la dinde d'une part, le rat d'autre part et donc de s'assurer que l'évaluation toxicologique des résidus a été prise en compte dans les études de toxicologie expérimentale ;

Considérant que pour des temps de retrait supérieurs à 24 h la nature des résidus tissulaires n'est connue ni chez le poulet, ni chez la dinde, qu'il n'est donc pas possible de procéder à leur évaluation toxicologique et que de ce fait la sécurité du consommateur ne peut être assurée ;

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

Considérant que le produit est très poussiéreux, irritant et sensibilisant ;

Impact environnemental

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

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 dans les eaux courantes et dans les eaux profondes n'ont pas été calculées, une évaluation de phase II est nécessaire ;

Considérant que les résultats de l'évaluation de phase IIA montrent qu'il n'y a pas de risque de bioaccumulation ($\log P < 3$, P : coefficient de partage octanol/eau), mais que le produit est très toxique pour les poissons et les daphnies,

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 d'halofuginone pour les poulets à l'engraissement et les dindons 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

- Fixer une limite supérieure de la teneur en halofuginone de l'additif,
- Doser les éléments suivants Pb, Hg, Cd et As dans la substance active,
- Fournir les résultats obtenus après 3 ans de stockage de l'additif,
- Abaisser la température maximale de stockage indiquée (25 °C),
- Indiquer une température maximale de stockage de 25 °C pour les prémélanges,
- Etudier les propriétés de la molécule en matière de contamination croisée, afin d'expliquer les pertes en halofuginone lors du mélange des ingrédients,
- Donner la durée et la température de stockage des aliments ; la température maximale ne devrait pas dépasser 25 °C, une durée de stockage de 3 mois est excessive.

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

- Confirmer les résultats des études de sensibilité avec l'espèce *Eimeria necatrix*.

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

Sécurité microbiologique de l'additif

- Fournir des résultats expérimentaux sur l'éventuelle apparition de résistances bactériennes à la molécule et de résistances croisées aux antibiotiques thérapeutiques,
- Réaliser une étude de l'effet de l'halofuginone sur l'excrétion salmonellique chez le dindon.

Métabolisme et résidus

- Indiquer l'identité des principaux métabolites éliminés dans les excréta,

- Fournir des informations complémentaires sur la nature des résidus (> 10 %) présents dans le foie pour des temps de retrait supérieurs à 24 h et déterminer chez le poulet et la dinde, au temps de retrait préconisé de 6 jours, le ratio résidu marqueur/résidus radioactifs totaux.

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

- Proposer la classification toxicologique par R25/28 et R36/37/38,
- Fournir des informations de toxicovigilance sur la fabrication, le conditionnement et l'emploi du produit,
- Evaluer la teneur en halofuginone dans les poussières et envisager si nécessaire la modification de la galénique de l'additif.

Impact environnemental

- Calculer les PEC_{rw} et PEC_{gw} en fonction des valeurs du K_{oc},
- Evaluer les risques environnementaux aquatiques et terrestres (calcul des rapports PEC/PNEC).

Martin HIRSCH