

Maisons-Alfort, le 26 septembre 2001

LE DIRECTEUR GENERAL

Réf. : 2001-SA-0045

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 salinomycine sodium pour les poulets 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 salinomycine sodium pour les poulets 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 salinomycine sodium qui est un polyéther ionophore produit par une souche de *Streptomyces albus* ;

Considérant que la salinomycine sodium est actuellement autorisée par la directive 70/524/CEE, catégorie D, dans les aliments composés pour poulets à l'engraissement à une concentration comprise entre 50 et 70 mg par kilogramme d'aliment et que l'administration est interdite 5 jours au moins avant abattage ;

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

Considérant que la salinomycine sodium est globalement bien définie au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques ;

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

Considérant que les résultats ont montré l'efficacité de la salinomycine à 60 mg par kilogramme d'aliment contre les coccidioses habituelles du poulet de chair et qu'elle s'est révélée particulièrement efficace vis-à-vis d'*E. acervulina* ;

Considérant qu'il y a, comme pour tout anticoccidien utilisé en continu sur de longues périodes, émergence de résistance mais que les anticoccidiogrammes réalisés sur 101 souches de différents pays et sur une période de quatre ans de 1993 à 1996, révèlent un faible développement de la résistance à la salinomycine ;

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

Etudes sur les espèces cibles

Considérant que les essais réalisés sur poulets de chair confirment la toxicité (cardiaque et squelettique) des ionophores et la nécessité de veiller à un contrôle des concentrations finales des aliments en substance active ;

Considérant que dans les aliments complets destinés aux poulets de chair, la marge de sécurité n'excède pas deux fois la dose utile de 60 mg par kilogramme d'aliment ;

Considérant qu'aucune étude visant à évaluer l'incidence d'une erreur de distribution ou d'une contamination croisée de la salinomycine sodium vis-à-vis d'autres espèces d'élevage (à l'exception du lapin et du porc qui bénéficient déjà d'une autorisation d'emploi) n'a été rapportée dans le dossier ;

Considérant que l'utilisation de la salinomycine sodium est contre indiquée chez le cheval et qu'un certain nombre de cas d'intoxication a été rapporté suite à des contaminations croisées avec des aliments pour volailles supplémentés en salinomycine ou à des erreurs de formulation ;

Etudes microbiologiques

Considérant que la salinomycine est un anticoccidien de la famille des ionophores qui n'est pas utilisé en médecine humaine ou thérapeutique vétérinaire et dont la formule chimique ne présente aucune similitude avec celle des autres molécules antibiotiques actuellement utilisées ;

Considérant que son spectre d'activité concerne essentiellement les bactéries Gram-positives ;

Considérant que l'absence d'utilisation de la molécule en thérapeutiques humaine et animale, de résistance croisée avec les autres molécules antibiotiques, d'effets défavorables sur le portage et l'excrétion fécale de certaines bactéries pathogènes par les animaux et d'induction de résistance à la molécule chez certaines bactéries intestinales constituent des éléments de sécurité microbiologique favorables à l'usage de la salinomycine comme anticoccidien dans l'alimentation du poulet de chair ;

Etude du métabolisme et des résidus

Considérant que la salinomycine sodium est absorbée et très largement métabolisée chez le poulet, qu'un grand nombre de métabolites sont produits, dont trois ont pu être identifiés dans les fèces comme des produits d'hydroxylation de la salinomycine sodium ;

Considérant que la salinomycine sodium inchangée est présente en très faibles doses (< 2%) dans les excréta et que les métabolites les plus abondants identifiés représentent respectivement 13, 17 et 17 % des métabolites totaux ;

Considérant qu'il est démontré qu'un métabolite di-hydroxylé est commun au poulet et au rat et que d'autres métabolites non explicitement identifiés sont également communs ;

Considérant que l'étude des résidus tissulaires conduit aux conclusions : 1) que le foie est le tissu-cible mais qu'aucun résidu-marqueur ne peut être retenu du fait du très grand nombre de métabolites présents en très faible quantité unitaire, 2) que l'étude cinétique des résidus indique une diminution rapide des résidus totaux dès l'application du temps de retrait, la salinomycine inchangée étant seulement mesurable au niveau de la graisse abdominale et pectorale durant les six premières heures ;

Considérant que des résidus non extractibles sont formés, dont la nature n'est pas précisée et dont la proportion s'accroît considérablement avec l'application du temps de retrait (16-31% après 6 h ; 56-71 % après 72 h) ;

Considérant enfin les différences métaboliques observées entre poulets mâles et femelles et l'absence de données sur la cinétique des résidus chez les poulets femelles ;

Etudes sur les animaux de laboratoire

Considérant que la salinomycine sodium est modérément toxique par voie orale chez la souris et le rat mais non mutagène, non cancérigène et non tératogène ;

Considérant qu'il est possible de fixer pour ce produit, sur la base des données de toxicité chronique chez le chien, une dose maximale sans effet de 0,5 mg/kg/j et qu'un facteur de sécurité de 100 est justifié pour calculer la dose journalière admissible (DJA) chez l'homme dont la valeur s'établit à 0,3 mg/j ;

Evaluation de la sécurité pour le consommateur humain

Considérant, et ce malgré certaines insuffisances méthodologiques, que la similitude du devenir métabolique de la salinomycine chez le poulet, le rat et la souris tend à valider l'évaluation toxicologique expérimentale des résidus consommés par l'Homme conduite chez les rongeurs ;

Considérant les difficultés liées à la présence de résidus tissulaires multiples et en très faible quantité unitaire dont la toxicité n'est pas précisément caractérisée et donc la nécessité de prendre en compte la totalité des résidus extractibles tissulaires, de leur attribuer une toxicité intrinsèque équivalente à celle de la salinomycine alors même que leur activité biologique est très inférieure ;

Considérant qu'en l'absence d'une identification plus précise de la nature des résidus non-extractibles, leur toxicité potentielle doit être considérée comme au moins équivalente à celle de la salinomycine ;

Considérant que le calcul de l'exposition du consommateur aux résidus tissulaires totaux, provenant de la consommation de poulets ayant reçu la salinomycine à la dose requise par le pétitionnaire, conduit à une valeur de 0,32 mg/j sur la base d'un temps de retrait de 6 h et 0,065 mg/j après 24 h ;

Considérant de ce fait qu'à la dose de salinomycine recommandée pour le poulet d'engraissement et à la condition de respecter un temps de retrait minimal de 24 h, la sécurité du consommateur se trouve assurée ;

Evaluation de la sécurité pour le manipulateur

Considérant qu'un risque d'irritation cutanée et de sensibilisation existe pour le manipulateur des prémélanges et des aliments composés, tant au niveau de l'industrie de l'alimentation animale que des élevages ;

Impact environnemental

Considérant que l'additif est fortement métabolisé en produits dont l'activité biologique est moindre, mais dont la toxicité n'est pas précisément caractérisée et qu'il convient de considérer, en première approche, que le résidu majeur est la molécule salinomycine sodium 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 supérieure à 0,1 µg/kg dans les eaux courantes et dans les eaux profondes, une évaluation de phase II est nécessaire ;

Considérant que les résultats de l'évaluation de phase IIA montrent que le risque de bioaccumulation est faible ($\log P < 1$, P : coefficient de partage octanol/eau), mais que le produit est nocif pour les poissons et les daphnies et toxique pour les algues ;

Considérant que les rapports PEC/PNEC pourraient être supérieurs aux valeurs-seuils proposées par l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Veterinary Medicinal Products dans plusieurs cas,

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 à base de salinomycine sodium pour les poulets à l'engraissement répondent incomplètement aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée notamment aux lignes directrices ;
- les points suivants doivent être complétés :

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

- Réactualiser les données concernant l'efficacité de la salinomycine vis-à-vis d'isolats actuels des espèces *Eimeria brunetti* et *E. necatrix*.

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

- Fournir les résultats d'essais de tolérance conduits chez les dindons de chair et les pintades afin d'apprécier la sensibilité spécifique de ces espèces.

Métabolisme et résidus

- Confirmer la similitude des voies de métabolisation de la salinomycine chez le poulet et le rat au moyen de méthodes plus élaborées,
- Procéder à une investigation de la nature de la radioactivité hépatique non-extractible et notamment de l'hypothèse d'une ré-incorporation dans les composants biochimiques majeurs du carbone 14 provenant de la salinomycine,
- Répéter l'étude cinétique des résidus lors de l'application de différents temps de retrait chez des poulets femelles.

Impact environnemental

- Apporter des informations complémentaires sur la toxicité potentielle des métabolites.

Martin HIRSCH