

Maisons-Alfort, le 8 juillet 2002

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de salinomycine sodium pour les poulets à l'engraissement

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 31 janvier 2002 d'une demande d'avis sur le dossier de demande d'autorisation d'un additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de salinomycine sodium pour les poulets à l'engraissement.

Ce dossier entre dans le cadre de la directive 70/524/CEE modifiée et doit être établi selon les lignes directrices fixées par la directive 87/153/CEE modifiée.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Alimentation animale », le 26 juin 2002, l'Afssa rend l'avis suivant.

Considérations relatives au résumé des données du dossier (Section I)

Le produit est une préparation contenant 120 g de salinomycine sodium par kilogramme de produit. La salinomycine sodium est un anticoccidien de la famille des polyéthers ionophores produit par une souche de *Streptomyces albus*. Le produit se présente sous une forme de granulé et la dose préconisée est comprise entre 50 et 70 mg par kilogramme d'aliment.

Considérations relatives à l'identité, aux caractéristiques, aux conditions d'emploi de l'additif et aux méthodes de contrôle (Section II)

La salinomycine sodium est bien définie au plan de ses caractéristiques physiques et chimiques. Sont cependant absentes, les informations relatives à la contamination éventuelle de la salinomycine sodium concentrée et de l'additif, en arsenic, cadmium, mercure et dioxines.

Par ailleurs, les études de stabilité lors du stockage des aliments supplémentés ont été réalisées dans des conditions d'humidité relative ne dépassant pas 50 %.

Considérations relatives aux études concernant l'efficacité de l'additif (Section III)

L'efficacité du produit a été évaluée et comparée à au moins un anticoccidien de référence à travers des études réalisées en batterie (avec infections expérimentales par différentes coccidies), en parquets (sans infection expérimentale) et en conditions terrains (sans infection expérimentale).

Les essais en batterie et en parquets sont insuffisants pour démontrer l'efficacité du produit vis-à-vis des isolats actuels des différentes espèces de coccidies pathogènes du poulet. La preuve de l'efficacité du produit en batteries doit être apportée par l'amélioration des performances zootechniques et la diminution des indices lésionnels au niveau du tube digestif, ce qui n'est pas le cas dans l'étude rapportée avec les isolats récents de coccidies.

Les essais terrain qui n'abordent que l'efficacité relative, comparée à d'autres produits de référence, sont un complément d'évaluation nécessaire mais insuffisant si les résultats ne sont pas satisfaisants dans les deux premiers types d'essais. Les résultats de ces essais terrain montrent que les performances sont comparables avec le produit ou d'autres anticoccidiens ionophores. Le fait qu'il n'y ait pas eu de coccidiose clinique suggère que les produits sont efficaces, mais ne le garantit pas.

Le produit n'entraîne pas d'effet néfaste sur les performances des oiseaux, les résultats sont comparables à ceux d'oiseaux recevant les anticoccidiens de référence.

Considérations relatives aux études concernant la sécurité d'emploi de l'additif (Section IV)

Considérations relatives aux études sur les espèces cibles

Un seul essai, qui ne suit pas les bonnes pratiques de laboratoire, a été conduit afin de déterminer la toxicité à dose répétée de la salinomycine sodium sur les poulets de chair.

Aucune étude de tolérance en toxicité aiguë n'a été réalisée sur poulets de chair afin de confirmer la toxicité (cardiaque et squelettique) de cet ionophore et la nécessité de veiller à un contrôle des concentrations finales des aliments en substance active.

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 (poulettes futures pondeuses, dindons de chair, pintades, lapins de chair) n'a été rapportée dans le dossier.

Considérations relatives aux études microbiologiques

La salinomycine est un antibiotique et 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. Son spectre d'activité concerne essentiellement les bactéries Gram-positives.

L'absence d'utilisation de la molécule en thérapeutique humaine et animale, de résistance croisée avec les autres molécules antibiotiques, d'effets défavorables sur le portage et l'excrétion de certaines bactéries zoonotiques par les animaux, et d'induction de résistance à la molécule chez certaines bactéries intestinales, constitue des éléments de sécurité microbiologiques favorables à l'usage de la salinomycine comme anticoccidien dans l'alimentation du poulet de chair.

Considérations relatives à l'étude du métabolisme et des résidus

Deux études portant sur le métabolisme de la salinomycine et la dynamique des résidus chez le Rat et le Poulet, ont été réalisées selon les bonnes pratiques de laboratoire. Les animaux ont été soumis à une durée d'exposition à la salinomycine marquée au ¹⁴C de sept jours.

La salinomycine est absorbée et très largement métabolisée chez le Poulet. Un grand nombre de métabolites sont produits mais aucun d'entre eux n'a été caractérisé alors qu'au moins deux métabolites représentent plus de 10 % de la radioactivité totale dans les excréta et les tissus.

Les résultats des études suggèrent que le foie constitue le tissu cible chez le Rat et que la peau, avec le tissu adipeux sous-jacent, constitue le tissu-cible, de préférence au gras abdominal chez le Poulet, ce qui est en désaccord avec les données de la littérature.

Considérations relatives aux études sur les animaux de laboratoire

La salinomycine sodium possède une toxicité aiguë, modérée à élevée par voie orale chez la Souris et le Rat. Elle est non mutagène *in vivo*, non cancérigène, non tératogène mais clastogène *in vitro* sur cellules CHO. La substance ne présente pas d'effet néfaste sur la reproduction et le développement du Rat et du Chien.

Aucune étude de toxicité chronique et de cancérogénicité n'a été conduite.

Il est possible de fixer pour ce produit, sur la base des données de toxicité sub-chronique chez le Chien et le Rat, une dose maximale sans effet de 0,5 mg/kg/j.

Considérations relatives à l'évaluation de la sécurité pour le consommateur humain

L'innocuité du produit pour le consommateur n'a pu être évaluée en l'absence d'identification des métabolites de la salinomycine sodium et d'étude de toxicité chronique et de cancérogénicité.

Considérations relatives à l'évaluation de la sécurité pour le manipulateur

La toxicité de la salinomycine par inhalation, par contact avec l'œil et la peau, ainsi que son pouvoir sensibilisant cutané obligent, dans la perspective de la protection des opérateurs en usine de production, au strict respect de mesures de protection : ventilation des locaux, port de combinaison, de gants, de lunettes et de masque facial avec filtre respiratoire.

Considérations relatives à l'impact environnemental

L'additif est métabolisé en produits dont l'activité biologique est moindre, mais dont la toxicité n'est pas caractérisée, de sorte que le résidu majeur doit inclure la molécule et ses métabolites.

L'additif n'est pas de nature physiologique / naturelle et il n'est pas destiné aux animaux de compagnie ou à l'aquaculture.

La PEC (Concentration Environnementale Prévisible) est supérieure à 100 µg/kg dans le lisier, à 10 µg/kg dans les sols et à 0,1 µg/kg dans les eaux courantes et dans les eaux souterraines. Une évaluation de phase II est donc nécessaire.

Les résultats de l'évaluation de phase IIA montrent que le risque de bio-accumulation est faible ($\log P < 3$, P : coefficient de partage octanol/eau) mais le produit est nocif pour les daphnies et toxique pour les poissons et les algues.

Les rapports PEC / PNEC, calculés par le pétitionnaire en fonction des PEC révisées dans les sols, dans les eaux courantes et dans les eaux souterraines, sont inférieurs aux valeurs-seuils proposées par la directive 2001/79/CEE. Une évaluation de phase IIB n'est donc pas nécessaire.

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

- les éléments scientifiques fournis par le dossier de demande d'autorisation de l'additif de la catégorie des coccidiostatiques à base de salinomycine sodium pour les poulets à l'engraissement ne répondent pas aux conditions de l'article 3A de la directive 70/524/CEE modifiée.

- les points suivants doivent être complétés :

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

- Fournir les données relatives à la contamination de la salinomycine concentrée et de l'additif, en arsenic, cadmium, mercure et dioxines,
- Fournir des résultats de stabilité de la substance active dans les prémélanges et les aliments conservés pendant 20 semaines à une température supérieure à 20 °C et une humidité relative supérieure à 60 %.

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

- Réaliser des études démontrant l'efficacité du produit vis-à-vis d'isolats récents d'*Eimeri. acervulina*, *E. tenella* et *E. maxima*,
- Réaliser des essais en parquets avec infection contrôlée, avec au moins les trois espèces principales du poulet de chair : *E. acervulina*, *E. tenella* et *E. maxima*.

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

- Réaliser un essai de toxicité aiguë chez le poulet de chair vis-à-vis de la salinomycine sodium,
- Documenter la toxicité éventuelle de la salinomycine sodium vis-à-vis des poulettes futures reproductrices, des dindes, des pintades.

Métabolisme et résidus

- Démontrer que la durée d'exposition des animaux à la salinomycine marquée de 7 jours est suffisante pour atteindre un état d'équilibre des résidus,
- Fournir des informations sur l'éventuelle élimination biliaire des métabolites chez le rat,
- Identifier chez le poulet, les métabolites représentant plus de 10 % de la radioactivité dans les résidus.

Etudes sur les animaux de laboratoire

- Réaliser une étude de toxicité chronique et de cancérogénicité.

Impact environnemental

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

Martin HIRSCH